

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.  
A61B 5/00 (2006.01)



## [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680017820.5

[43] 公开日 2008年5月14日

[11] 公开号 CN 101179984A

[22] 申请日 2006.5.19

[21] 申请号 200680017820.5

[30] 优先权

[32] 2005.5.24 [33] EP [31] 05300403.2

[86] 国际申请 PCT/IB2006/051599 2006.5.19

[87] 国际公布 WO2006/126152 英 2006.11.30

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.22

[71] 申请人 皇家飞利浦电子股份有限公司

地址 荷兰艾恩德霍芬

[72] 发明人 M·范赫佩恩 M·巴利斯特雷里  
C·普雷苏勒

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
代理人 蔡洪贵

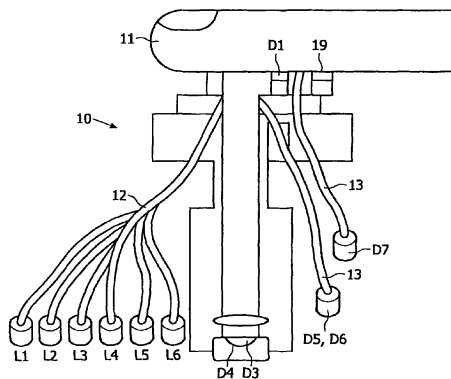
权利要求书 3 页 说明书 7 页 附图 2 页

[54] 发明名称

葡萄糖传感器

[57] 摘要

公开了一种用于非侵入式地测量生命体中的葡萄糖浓度的系统。该系统利用代谢热整合方法，且包括用于测量生命体的体热的温度感应装置、和用于测量生命体的血液中的血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度的装置。该系统还包括：用于辐射生命体的一部分的辐射装置，用于收集由生命体反射的测量光束的探测器，用于由反射测量光束确定生命体的血液流速的装置，以及用于根据体热、血红蛋白和氧合血红蛋白浓度、和血液流速确定生命体中的葡萄糖浓度的装置。



1. 一种用于非侵入式地测量生命体（11）中的葡萄糖浓度的系统（10），所述系统（10）包括：用于测量所述生命体（11）的体热的温度感应装置（D1，D3，D4）；用于测量所述生命体（11）的血液中的血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度的装置（L1-L6，D5-D7）；用于产生测量光束（16）并使用测量光束辐射所述生命体（11）的一部分的辐射装置（14）；用于收集由所述生命体（11）反射的测量光束（16）辐射的探测器装置（14，17）；用于由所述反射测量光束辐射确定所述生命体（11）中的血液流速的装置；以及用于根据所述体热、所述血红蛋白和氧合血红蛋白浓度、和所述血液流速确定所述生命体（11）中的葡萄糖浓度的装置。

2. 如权利要求 1 所述的系统，其特征在于，所述用于确定血液流速的装置包括自混合干涉仪。

3. 如权利要求 1 所述的系统，其特征在于，所述用于确定血液流速的装置包括光学多普勒层析成像仪。

4. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，所述生命体（11）中的心跳和血液流速大致同时被测量。

5. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，用于测量

血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度的装置包括光学装置。

6. 如权利要求 5 所述的系统，其特征在于，所述光学装置包括光谱反射光谱装置、拉曼光谱装置、光声光谱装置、热发射光谱装置或光学相干层析成像装置中的一个或多个。

7. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，所述辐射装置包括激光腔（14）。

8. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，所述测量光束包括激光束（16）。

9. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，所述探测器装置包括激光腔（14）和/或光电探测器（17）。

10. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，所述生命体（11）的所述部分放置在激光束（16）的焦平面（18）上。

11. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，所述组织样本是指尖（11）。

12. 如前面权利要求中任一所述的系统，其特征在于，所述测量

光束辐射（16）具有大致在 470-950nm 范围内的波长。

## 葡萄糖传感器

### 技术领域

本发明涉及生命体中的葡萄糖浓度的非侵入式测量，尤其涉及使用所谓的代谢热整合方法的血糖浓度的非侵入式测量。

### 背景技术

使用公知的代谢热整合（MHC）方法的血糖浓度的非侵入式确定依赖于对葡萄糖的氧化代谢的测量，通过上述测量可推导出血糖浓度。由葡萄糖氧化产生的体热基于毛细血管血糖与向组织细胞的氧供给的精确平衡。MHC方法利用该关系通过测量体热和氧供给估算血糖。该关系可以如下方程表示：

$$[\text{葡萄糖浓度}] = \text{函数}[\text{产生的热}, \text{血液流速}, \text{Hb}, \text{HbO}_2]$$

其中，Hb和HbO<sub>2</sub>分别表示血红蛋白和氧合血红蛋白浓度。

产生的热（即体热）使用量热计测量，Hb和HbO<sub>2</sub>浓度通常由皮肤的光谱反射系数确定。使用公知的MHC方法，血液流速由皮肤的导热率估算，该导热率通过测量从组织样本例如指尖通过皮肤传递到两个热敏电阻器的热量探测。

Cho等人（“*Non-invasive Measurement of Glucose by Metabolic Heat Conformation Method*”，*Clinical Chemistry*, 50(10), 1894-1898 (2004)）已经证明MHC方法确实可用于非侵入式葡萄糖检测。血

液流速通过确定导热率和对流计算。然而，导热率的测量取决于组织样本的水分。除非水分首先确定，否则与计算出的血液流速相关的误差可变得相当大。

组织样本的水浓度可通过在接触的最开始的 2 秒过程中观察导热率的变化测量。然而，确定血液流速的问题此时变为准确确定一个以上的参数的问题。因此，本发明的目的是提供一种用于非侵入式地测量生命体中的葡萄糖浓度的系统，其中，血液流速的确定直接进行，且依赖于单个参数，从而提高了使用 MHC 方法测量葡萄糖浓度的精度。

## 发明内容

根据本发明，提供了一种用于非侵入式地测量生命体中的葡萄糖浓度的系统，所述系统包括：用于测量所述生命体的体热的温度感应装置；用于测量所述生命体的血液中的血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度的装置；用于产生测量光束并使用测量光束辐射所述生命体的一部分的辐射装置；用于收集由所述生命体反射的测量光束辐射的探测器装置；用于由所述反射测量光束辐射确定所述生命体中的血液流速的装置；以及用于根据所述体热、所述血红蛋白和氧合血红蛋白浓度、和所述血液流速确定所述生命体中的葡萄糖浓度的装置。

在本发明的第一示例性实施例中，所述用于确定血液流速的装置包括自混合干涉测量装置，其中，所述血液流速根据入射到所述生命体的所述部分上的辐射与从该部分上反射的辐射的干涉确定。

在本发明的一个优选实施例中，在使用自混合干涉测量装置的情况下，该测量装置可被提供用于确定源自所述探测器装置收集的测量光束辐射的信号的振荡速率，所述振荡速率取决于源自所述探测器装置收集的所述测量光束辐射的斑纹图案的变化、且表示所述生命体的心跳。因此，有利地，心跳和血液流速大致同时被测量。在这种情况下，葡萄糖测量可更为准确，这是因为可观察实时变化的血液流速，而非时间平均结果（如使用热扩散方法确定血液流速的现有技术 MHC 方法）。

在本发明的可选示例性实施例中，所述用于确定血液流速的装置包括光学多普勒层析成像测量装置，其中，所述血液流速根据从所述生命体的所述部分反射的辐射的频率变化确定。

有利地，用于测量血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度的装置包括光学装置，所述光学装置可包括光谱反射光谱装置、拉曼光谱装置、光声光谱装置、热发射光谱装置或光学相干层析成像装置中的一个或多个。

因此，由于血液流速通过光学装置确定，从而它取决于单个参数即探测信号，使得血液流速和葡萄糖浓度可被更快速和更准确地测量出。

优选地，所述辐射装置包括激光腔。

优选地，所述测量光束包括激光束。

优选地，所述探测器装置包括激光腔和/或光电探测器。

优选地，所述生命体的所述部分放置在激光束的焦平面上。

优选地，所述组织样本是指尖。

优选地，所述测量光束辐射具有大致在 470 - 950nm 范围内的波长。

本发明的这些和其他方面通过参看在此描述的实施例而变得显而易见、并通过这些实施例被阐述。

## 附图说明

下面，仅通过示例和参看附图描述本发明的实施例，附图包括：

图 1 是根据本发明的用于确定血糖浓度的装置的示意性图示；  
以及

图 2 是自混合干涉装置的示意性图示。

## 具体实施方式

参看附图中的图 1，图中示意性地示出了一种用于执行对生命体中的血糖浓度的非侵入式测量的系统 10。使用热敏电阻器 D1 和 D4、热电堆 D3 可测量指尖表面 11 的温度，以确定产生的热量。发光二极管（LED）L1 - L6 和光电二极管 D5 - D7 用于通过光谱反射光谱法测量 Hb 和 HbO<sub>2</sub> 浓度，然而，也可使用拉曼（Raman）光谱法、光声光谱法、热发射光谱法和光学相干层析成像法。

由 LED L1 - L6 所产生的光线通过一组光纤 12 传送到手指 11 的表面，且从手指表面反射的光线通过第二组光纤 13 返回到光电二极管 D5 - D7。用于确定 Hb 和 HbO<sub>2</sub> 浓度的光线的波长通常在包括电磁波频谱的可见和红外区域的 470nm - 950nm 的范围内。



血液流速可例如通过自混合干涉法或光学多普勒层析成像法直接确定。

Koelink 等人 (“*Signal Processing for a Laser-Doppler Blood Perfusion Meter*”, *Signal Processing*, 38, 239-252 (1994)) 已经证明了自混合干涉法在直接测量血液流速方面的应用。Zhao 等人 (“*Phase-Resolved Optical Coherence Tomography and Optical Doppler Tomography for Imaging Blood Flow in Human Skin with Fast Scanning Speed and High Velocity Sensitivity*”, *Opt. Lett.*, 25 (2), 114-116 (2000)) 已经证明了多普勒层析成像法在直接确定血液流速方面的应用。

自混合干涉法和光学多普勒层析成像法均涉及到血液流速的直接光学确定。对于前者，光学分析依赖于入射到组织样本上的辐射与从组织样本反射的辐射的干涉作用。然而，光学多普勒层析成像法利用从移动物体上反射回的辐射所经受的频率变化。

在附图的图 1 所示的实施例中，血液流速使用较详细地示于图 2 中的自混合干涉单元 19 确定。该单元包括激光腔 14、用于将激光束 16 聚焦在组织样本即指尖表面 11 上的透镜系统 15、和光电探测器 17。激光束 16 聚焦在焦平面上，该焦平面包括手指 11 所施加到的表面 18。表面 18 确保手指 11 的表面合适地定位在透镜系统 15 的焦平面上。

从激光腔 14 发出的光束从手指 11 的表面反射回来，且通过透镜系统 15 返回到激光腔 14。在激光腔 14 内激光束 16 与反射光束的

干涉作用使得使用光电探测器 17 测量的激光器输出产生功率波动。该技术称为自混合干涉法的原因在于，反射回到激光腔 14 中的光线与激光腔内谐振的光线产生干涉。

如果在手指 11 中没有血液流动且手指没有移动，则每个事物都是静止的，且来自光电探测器 17 的最终信号随时间变化是常数（如果 DC 被过滤掉，则为零）。如果手指 11 移动或在手指 11 中血量发生变化，则反射光量发生变化，这将在激光器 14 中产生波动。测量出的波动将反映这些运动，从而心跳信号将是该信号的内含部分。

当血液流动时，光电探测器 17 上的信号也可基于斑纹图案理解。如果手指 11 中没有血液流动，则斑纹图案保持恒定，且信号是恒定的。当血液流动时，斑纹图案将与血液流速成比例地变化。血液流速越大，它使斑纹图案变化得越快，光电探测器 17 上的信号振荡得越快（振荡周期通常在 0.1ms - 2ms 之间）。因此，如果图案经过傅利叶（Fourier）变换，则随着振荡速率增大，变换结果中将含有高的高频成分。

通过测量来自光电探测器 17 的信号，心跳信号和血液流速可同时被测量。这使得可观察血液的实时变化流速，而不像热扩散方法那样是时间平均结果。然而，更重要的是，血液流速的直接光学确定比与 MHC 方法相关的现有热扩散方法更准确地确定血液流速，且还可实现更快速的测量。

因此，通过确定产生的热量，Hb 和 HbO<sub>2</sub> 浓度和血液流速、血糖浓度可被确定。然而，应当指出，尽管在此已使用自混合干涉技

术描述了血液流速的测量，但也可等同替换性地采用光学多普勒层析成像法。该技术涉及对组织样本的辐射和在探测器处收集反向散射辐射。公知从移动物体反射回的反射引起频移（典型实例是，当汽车接近然后离开时警车警笛的音调的变化），由此可确定移动物体的速度。从而，由于辐射与被辐射的组织样本内的运动红细胞和可能的组织样本的脉动表面的相互作用，辐射的一些区域将经受使反向散射光线的强度波动的频移。此时，该波动可用于确定血液流速。

与用于测量 Hb 和 HbO<sub>2</sub> 浓度的众所周知的热扩散方法和其他光谱方法相比，使用自混合干涉法测量血液流速将加快确定血糖水平。另外，由于血液流速的测量仅依赖于一个参数（即自混合干涉信号），因此该系统也可提高 MHC 方法的精度。

应当指出，上述实施例说明而非限制本发明，且本领域的普通技术人员能够在不脱离权利要求书限定的本发明范围的情况下设计多种可选实施例。在权利要求书中，放置在括号内的任何附图标记不应认为是限制权利要求。词“包括”等总体上并非将任何权利要求或说明书中所列出的元件或步骤以外的元件或步骤排除在外。元件的单数形式并非将这种元件的复数形式排除在外，反之亦然。本发明可通过包括多个特殊元件的硬件和通过经合适编程的计算机实施。在列举多个部件的装置权利要求中，这些部件中的多个可通过硬件中的一个部分和同一部分实现。某些措施被在相互不同的从属权利要求中叙述的简单事实不表明这些措施的组合不能有利地使用。

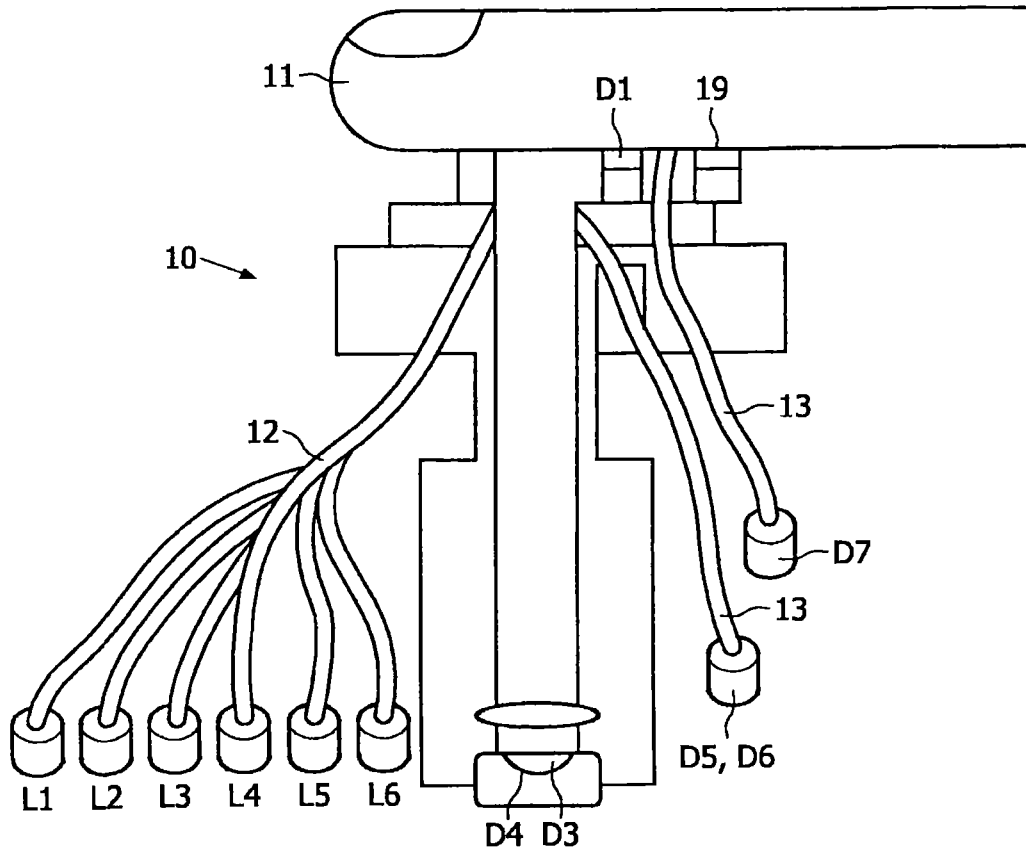


图1

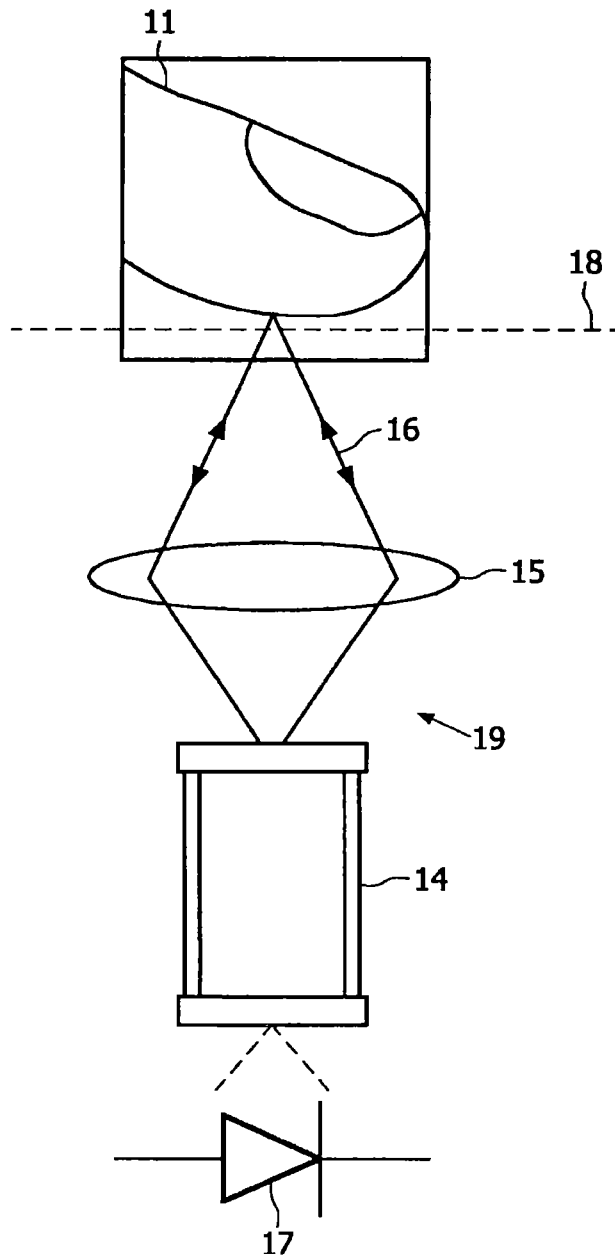


图2